

Дисбактеріоз у розвитку та прогресуванні злоякісних пухлин травної системи людини

О. В. Кайряк

Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: мікробіота, дисбактеріоз, рак порожнини рота, рак шлунка, рак кишківника, канцерогенез, еволюція пухлини, імунна система.

Вступ

Злоякісні новоутворення є поліетіологічними захворюваннями. Фактори фізичної, хімічної та біологічної природи виснажують нормальну епітеліальну тканину. Існують давно відомі чинники, що впливають на розвиток онкологічного процесу. Однак в останні десятиріччя з'явилися роботи, в яких досліджують вплив мікробіому на виникнення та прогресію раку. У цій галузі дуже багато незрозумілого, досить протиріч, оскільки напрямок лише починає розвиватися. У представленому огляді ми проаналізуємо вплив мікробіому на виникнення та еволюцію епітеліальних злоякісних пухлин шлунково-кишкового тракту та пов'язані із цим заходи, спрямовані на профілактику.

Наш геніальний співвітчизник Ілля Ілліч Мечников наполягав на тому, що порушення мікробіоти людини відіграє ключову роль у виникненні захворювань, які не дозволяють досягти біологічної вікової межі виду. У трактаті «Етюди оптимізму» він проаналізував факти та теорії, пов'язані зі старінням, дряхлістю та атрофією. Домінантною на той час була теорія Рудольфа Вірхова про зниження проліферативного потенціалу тканини з віком. Це припущення корифея блискуче підтвердилося в наш час. Було доведено, що нормальні клітини не можуть ділитися скільки завгодно. Їх проліферацію обмежує феномен Хейфлика: максимальна кількість мітозів дорівнює 58. Пов'язане це явище з недореплікацією кінцівок хромосом при мітозі ферментом теломеразаю. Теломераза недореплікує прості повтори, з яких складається теломера, вона з кожним поділом скорочується і тому кількість мітозів обмежена. До того ж, теломераза наявна тільки в стовбурових та ракових клітинах. Клітини, що стали на шлях диференціювання, її не мають. І. І. Мечников наполягає на участі макрофагів в ініціації запалення та атрофії, пов'язаної зі старістю [4]. У наш час доведено, що вікова кістково-м'язова атрофія пов'язана з діяльністю макрофагів. Наявність такої хвороби, асоційованої з віком, як остеопороз, обумовлена підвищеною активністю остеокластів. Остеокласти є кістковими макрофагами, похідними від моноцитів.

Ілля Ілліч підтримав відкриття болгарського студента Грегорєва, який звернув увагу на культуру

харчування людей у гірській частині Болгарії, які вживали в великій кількості кисломолочні продукти. Серед цих болгар спостерігався великий відсоток довгожителів (більше 100 років). У подальшому І. І. Мечников виділив ряд кисломолочних бактерій з болгарських кисломолочних продуктів і заснував вчення про корисні та шкідливі мікроорганізми, з яких складається мікробом людини. У наш час лікування більшості захворювань людини є неможливим без призначення пробіотиків [4].

Згідно з результатами Human Microbiome project, нормальними симбіонтами людини є близько 2172 видів мікроорганізмів, які належать до 12 філумів. Найбільш поширеними є *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* та *Fusobacteria* [5]. Кількість генів бактерій-симбіонтів (3,3 млн) є на 2 порядки більшою, ніж у людини (23 тис.) [6]. Мікробіом змінюється залежно від факторів середовища і це дає змогу організму-хазяїну вижити в найнесприятливіших умовах, використовуючи гени такого великого різноманіття мікробіому. Але той же самий мікробом змінюється і спричиняє розвиток різноманітних захворювань, якщо організм-хазяїн не дотримується золотой середини в своїх звичках.

Міжнародне агентство з вивчення раку (International Agency for Research on Cancer) визнало, що деякі види *Streptococcus bovis*, *Helicobacter pylori*, *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus faecalis*, *Clostridium septicum*, *Fusobacterium spp.*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Chlamydia pneumonia* і *Mycoplasma spp.* мають канцерогенні властивості [6]. Ці мікроорганізми можуть бути наявні і в здорових людей, але при злоякісних пухлинах кількість переростає в якість.

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (World Health Organization – WHO), пробіотики – це мікроорганізми, які у разі введення в визначеній адекватній кількості покращують стан здоров'я хазяїна. Ефективний пробіотик має відповідати низці критеріїв. Це спроможність давати явну користь хазяїну, виживати в шлунково-кишковому тракті, мати стійкість до дії соляної кислоти шлунка, неспроможність переносити гени стійкості до антибіотиків. До палітри захворювань шлунково-кишкового тракту, при яких допомагають пробіотики,

належать кишкові інфекції, антибіотикоасоційована діарея, некротизуючий ентероколіт у новонароджених, запальні захворювання кишківника, синдром подразненого кишківника та рак товстої і прямої кишки. Крім того, користь пробіотиків є відчутною при профілактиці та лікуванні урогенітальних захворювань, бактеріальному запаленні піхви у жінок, atopічних захворюваннях, харчовій гіперчутливості та профілактиці карієсу зубів [16]. Деякі види та штами пробіотиків здатні допомогти в корекції надмірної маси тіла, знижують рівень запалення при аутоімунних хворобах.

Ротова порожнина

Порожнина рота людини містить близько 700 видів бактерій та більше 100 грибів й одноклітинних евкаріотів [21], які потрапляють у нижче розташовані органи травної системи. Ці мікроорганізми можуть впливати на канцерогенез у цих органах, якщо подолають кислотний шлунковий бар'єр. Безпосередньо в порожнині рота дисбактеріоз пов'язаний з плоскоклітинним раком. *Porphyromonas gingivalis* колонізує пухлини ротової порожнини більше, ніж нормальні тканини, тим самим підвищує ризик розвитку онкопатології, вірогідність появи первісно множинного злоякісного утворення та спричиняє прогресування пухлини [21]. *Fusobacterium Nucleatum* діє на слизову оболонку порожнини рота, як і *Porphyromonas gingivalis*. Крім того, обумовлює епітеліально-мезенхімальний перехід та інвазивність пухлини. Надходили повідомлення про збільшення кількості мікроорганізмів зі зростанням пухлинної маси (від 1-ї до 4-ї стадії). *Prevotella sp.*, *Alloprevotella sp.*, *Capnocytophaga s.* виявили як в слині, так і в біопсійному матеріалі хворих на рак ротової порожнини. Ці бактерії є самостійними факторами ризику розвитку раку порожнини рота та не пов'язані з класичними факторами, такими як паління, вживання алкоголю та наявність онкогенних штамів вірусу папіломи людини. До виникнення та розвитку раку ротової порожнини має відношення ціла низка стрептококів, найбільш вивченим з яких є *Streptococcus anginosus*. [20] Ця дроб'янка виявлена в зубному нальоті хворих на рак і може бути використана як неінвазивний біомаркер онкопатології ротоглотки [12, 15, 17]. Відомо, що вірус папіломи людини пов'язаний з виникненням та розвитком раку ротової порожнини. Крім того, злоякісні новоутворення спричиняє і вірус простого герпесу.

Шлунок

Порожнина шлунка з постійною наявністю соляної кислоти є своєрідним бар'єром, який перешкоджає потраплянню бактерій ротової порожнини в нижче розташовані відділи системи травлення. Але дискінетичні порушення в органах травної системи призводять до закидання жовчі в шлункову порожнину, викликаючи підвищення рН. Гіпоацидні та анацидні гастрити є факторами ризику розвитку раку шлунка. В останні роки визначені мікроорганізми, які корелюють з онкопатологією. *Helicobacter pylori* є етіологічним фактором виразкової хвороби шлунка. Також доволі часто цей мікроорганізм пов'язаний з мальтомами — злоякісними лімфомами шлунка [3]. Існують статті, у яких цю бактерію

асоціюють з розвитком раку шлунка [5]. Наявність *Streptococcus* пов'язана з більш високим ризиком виникнення раку шлунка. З'ясовано, що *Alloprevotella* та *Veillonella* корелюють з ураженням кардіального відділу шлунка [21].

Кишківник

Давно відомо, що підвищена маса тіла є фактором ризику виникнення не тільки колоректального раку, а й раку молочної залози, тіла матки, підшлункової залози та печінки. Результати 26 рандомізованих досліджень, які включали 1720 осіб, що вживали пробіотики, свідчать про достовірне зменшення маси тіла, об'єму талії, рівня інсуліну натщесерце. Іншим відомим фактором ризику є хронічне запалення. Дієта здатна нівелювати запалення, яке виснажує нормальну слизову оболонку товстого кишківника. У разі нестачі нутрієнтів для бактерій, які надходять з їжею (клітковини), вони використовують муцини кишківника, оголюючи його епітелій, який стає більш вразливим до токсинів. Найбільш частим мікроорганізмом, вилученим зі злоякісної пухлини кишківника, є *Fusobacterium Nucleatum*. Антагоністичними бактеріями є кислomолочна флора, яка корелює з дієтами, багатими на овочі, фрукти, горіхи, бобові та цільнозернові продукти. Механізмом, завдяки якому стримується злоякісне зростання та наступна еволюція пухлин, є зниження рН товстокишкового вмісту. Лактобактерії виробляють молочну, оцтову кислоти [13]. Іншим засобом зниження рН є використання клізм зі слабким розчином оцту, які застосовували деякі хворі під час проведення хіміотерапії в 1990-х роках у Донецькому протипухлинному центрі. Ця процедура знижувала токсичність лікування. У наш час доведено, що *Lactobacillus reuteri* виробляють коротколанцюгові органічні кислоти, у тому числі молочну й оцтову, що створює комфортні умови для росту лактобактерій, які модулюють активність імунної системи [11].

Іншим цікавим фактом є вплив способу введення препаратів заліза хворим на рак товстої кишки з анемією [19]. У пацієнтів онкологічного профілю, якщо анемія розвинулася як ускладнення онкологічного процесу, вона є переважно залізодефіцитною. Для корекції потрібні препарати заліза. Ми віддавали перевагу внутрішньовенним формам, тому що за їх допомогою анемія корегувалася швидше і ми скоріше призначали специфічне лікування. Рандомізовані клінічні дослідження продемонстрували перевагу внутрішньовенних форм заліза в порівнянні з пероральними препаратами [14]. Крім того, було логічним припущення про інвертований мікробом у разі наявності ракової пухлини і небажання стимулювати «погані» мікроорганізми пероральними препаратами заліза. У практиці рекомендації внутрішньовенних форм заліза онкохворим сімейними лікарями змінювалися на пероральні лікарські засоби як більш зручні. Цікаво було б простежити загальну та безрецидивну виживаність у стратифікованих групах пацієнтів з різними варіантами введення заліза.

Дисбіоз при колоректальному раку обумовлений зменшенням кількості *L. gallinarum*, *Streptococcus thermophilus* та збільшенням чисельності *Firmicutes*

та *Bacteroidetes*, а також зниженням бактеріального різноманіття [6]. В останнє десятиріччя найбільш популярною як серед дослідників, так і серед населення стала *Lactobacillus reuteri* завдяки своїй здатності підтримувати якість кишкового бар'єру [22]. Лактобактеріям притаманна функція підтримки імунної системи хазяїна, зниження рН вмісту кишківника, рівня запалення. Крім того, автори виявили, що ці бактерії сприяють більш швидкому відновленню пошкодженого кишкового епітелію завдяки стимулюванню проліферації прекомітованих до кишківника стовбурових клітин.

Було показано [2], що у хворих на рак шлунка в ремісії сенсibiлізація до нормальної тканини спостерігалася частіше, ніж у пацієнтів з несприятливим прогнозом (38,89 і 6%). Також більш високий рівень сенсibiлізації до нормальної слизової оболонки шлунка був показником кращого перебігу захворювання. Найбільш показовим прикладом є єдиний випадок серед проаналізованих хворих, коли рівень сенсibiлізації до нормальної тканини шлунка в декілька разів перевищував сенсibiлізацію до ракової пухлини. Пацієнтку проліковано в 1985 році з приводу раку шлунка (Т3N3M0) і вона жива до нашого часу (39 років). Пацієнтці було зроблено гастректомію та проведено 2 курси хіміотерапії. Отримавши такі результати, ми провели низку експериментів на тваринах з перещепленою пухлиною Герена, однак результати не були задовільними. Тільки в наш час з'ясовано [22], що головну роль у відновленні нормальної слизової оболонки відіграє *Lactobacillus reuteri*.

Ця молочнокисла бактерія долає шлунковий солянокислий бар'єр і є в нормі коменсалом системи травлення. Шляхом порівняння кількості бактерій *Lactobacillus reuteri* у різних видів хребетних (людина, свиня, собака, курка та індичка) показано, що в людини ця кількість є мінімальною. Цікаво, що раніше в людей (середина ХХ сторіччя) вона була більшою [23]. Можливо, це пов'язано зі змінами в культурі харчування і розповсюдженням дієти «західного типу», неконтрольованим вживанням антибіотиків та підвищенням стандартів гігієнічних звичок [16]. За наявності злякисних новоутворень кишківника ця бактерія майже повністю зникає з пухлин, а додавання її до кишківника мишей з раковими пухлинами достовірно зменшувало розмір новоутворень [7]. Також окремі штами здатні сприяти відновленню клітин як вродженого, так і набутого імунітету на моделі тварин, яким давали циклофосфан [9, 18].

Список літератури

1. Губергріц Н. Б., Можина Т. В., Беляєва Н. В. Синдром подразненого кишечника: сучасний погляд на епідеміологію, патофізіологію та лікування крізь призму кишкового мікробіому. Вісник клубу панкреатологів. 2024; 2: 39–51.
2. Кайряк О. В. Сенсibiлізація лейкоцитів к антигенам опухолі и нормальной слизистой у больных раком желудка. Тезисы докладов VIII съезда онкологов Украины. Донецк. 1990: 548–549.
3. Крячок И. А., Ульяновченко Е. О., Кадникова Т. В. та ін. Malt-лимфома: причины возникновения, патогенез, классификация, клиническая картина. Клиническая онкология. 2017; 1(25): 33–36.
4. Милославський Д. К. Пробиотики: від Іллі Мечникова до сьогодні (до 175-річчя від дня народження І. І. Мечникова). Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2020; 2: 109–115.
5. Чехун В. Ф., Лук'янова Н. Ю., Швець Ю. В. Вплив мікробіоти на розвиток пухлинних захворювань

Як мікробіота впливає на організм хазяїна і розвиток злякисних новоутворень? По-перше, корегування піддаються регуляторні системи організму — нервова [1], ендокринна [6] та імунна [5]. По-друге, мікроорганізми діють безпосередньо на клітини хазяїна. По-третє, вплив реалізується завдяки бактеріальним метаболітам [5]. У безмікробних мишей різко знижується концентрація нейротрофіну, внаслідок чого зменшується проліферація та виживаність холінергічних, серотонінергічних та дофамінергічних нейронів. Це призводить до зниження пластичності нейронів та когнітивних функцій, але цей стан нівелиювався шляхом бактеріальної реколонізації. Крім того, бактерії виробляють масу позаклітинних везикул, які завдяки малим розмірам без перешкод долають гематоенцефалічний бар'єр [1].

Доведено, що мікробом здатен впливати на рівень естрогенів та проліферацію, яку естрогени стимулюють не тільки в тканинах молочної залози та ендометрію. Рецептори до естрогенів виявлені в шлунку та товстому кишківнику [8, 10]. У нормальній тканині кишківника знаходяться α - та β -рецептори, але переважають естрогенорецептори β , тоді як в злякисних пухлинах кількість естрогенорецепторів α збільшується. Естрогенорецептори α підсилюють проліферацію, тоді як β діють як проапоптогенний фактор, активуючи каспазу 3 [10].

Висновки

Імунна система шлунково-кишкового тракту в організмі живих тварин є унікальною системою, яка поєднує прояви імунітету та толерантності до мікроорганізмів-симбіонтів та речовин їжі, які є для макроорганізму чужорідними. Еволюція відібрала тільки такий варіант взаємодії між мікро- та макроорганізмом, за якого в органах травної системи переважає імунологічна толерантність. Перехід від стану імунологічної толерантності до продуктивної імунної відповіді призводить до стану хронічного запалення, що становить, за Р. Вірховим, основу канцерогенезу.

Безпосередній вплив на епітелій мікроорганізми здійснюють шляхом мутаційного та епігенетичного втручання. Доведено, що аномальна мікробіота та її метаболіти можуть викликати розриви в ДНК, інгібувати продукти проапоптогенних генів та генів — супресорів пухлинного росту, провокувати аномальне метилювання [5]. Вважаємо, що подальші дослідження доведуть необхідність використання пробіотиків як профілактики захворюваності на рак шлунково-кишкового тракту.

- людини. Онкологія. 2020; 22: 1–2. <https://doi.org/10.32471/oncology.2663-7928.t-22-1-2020-g.8759>.
6. Широбоков В. П., Янковський Д. С., Димент Г. С. Роль мікробіому в розвитку онкологічної патології. Вісник НАН України. 2021; 11: 24–42. <https://doi.org/10.15407/visn2021.11.024>.
 7. Bell H. N., Rebernick R. J., Goyert J. et al. Reuterin in the healthy gut microbiome suppresses colorectal cancer growth through altering redox balance. *Cancer Cell*. 2022; 40(2): 185–200.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.12.001>.
 8. Chen C., Gong X., Yang X. et al. The roles of estrogen and estrogen receptors in gastrointestinal disease. *Oncol Lett*. 2019; 18(6): 5673–5680. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10983>.
 9. Cervantes-Barragan L., Chai J. N., Tianero D. et al. *Lactobacillus reuteri* induces gut intraepithelial CD4⁺CD8 $\alpha\alpha$ ⁺ T cells. *Science*. 2017; 357(6353): 806–810. <https://doi.org/10.1126/science.aah5825>.
 10. Ditonno I., Losurdo G., Rendina M. et al. Estrogen Receptors in Colorectal Cancer: Facts, Novelties and Perspectives. *Curr. Oncol*. 2021; 28(6): 4256–4263. <https://doi.org/10.3390/curroncol28060361>.
 11. Hu Ch., Xu B., Wang X. et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids regulate group 3 innate lymphoid cells in HCC. *Hepatology*. 2022; 77(1): 48–64. <https://doi.org/10.1002/hep.32449>.
 12. Ganly I., Yang L., Giese R.A. et al. Periodontal pathogens are a risk factor of oral cavity squamous cell carcinoma, independent of tobacco and alcohol and human papillomavirus. *Int J Cancer*. 2019; 145: 775–784. <https://doi.org/10.1002/ijc.32152>.
 13. Kato I., Sun J. Microbiome and diet in colon cancer development and treatment. *Cancer J*. 2023; 29(2): 89–97. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000649>.
 14. Keeler B. D., Simpson J. A., Ng O. et al. Randomized clinical trial of preoperative oral versus intravenous iron in anaemic patients with colorectal cancer. *Br J Surg*. 2017; 104(3): 214–221. <https://doi.org/10.1002/bjs.10328>.
 15. Mager D. L., Haffaje A. D., Devlin P. M. et al. The salivary microbiota as a diagnostic indicator of oral cancer: a descriptive, non-randomized study of cancer-free and oral squamous cell carcinoma subjects. *J Transl Med*. 2005; 3: 27. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-3-27>.
 16. Mu Q., Tavella V.J., Luo X. Role of *Lactobacillus reuteri* in Human Health and Diseases. *Front Microbiol*. 2018; 9: 757. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00757>.
 17. Panda M., Rai A. K., Rahman T. et al. Alterations of salivary microbial community associated with oropharyngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma patients. *Arch. Microbiol*. 2020; 202: 785–805. <https://doi.org/10.1007/s00203-019-01790-1>.
 18. Park Ch., Ji S.Y., Hwangbo H. et al. Enhancement of immune functions by *Limosilactobacillus reuteri* KBL346: in vitro and in vivo studies. *Int J Mol Sci*. 2023; 25(1): 141. <https://doi.org/10.3390/ijms25010141>.
 19. Phipps O., Al-Hassi H. O., Quraishi M. et al. Oral and intravenous iron therapy differentially alter the on- and off-Tumor microbiota in anemic colorectal cancer patients. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 6. <https://doi.org/10.3390/cancers13061341>.
 20. Tateda M., Shiga K., Saijo S. et al. Streptococcus anginosus in head and neck squamous cell carcinoma: implication in carcinogenesis. *Int J Mol Med*. 2000; 6: 699–703. <https://doi.org/10.3892/ijmm.6.6.699>.
 21. Stasiewicz M., Karpiński T.M. The oral microbiota and its role in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol*. 2022; 86(3): 633–642. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.11.002>.
 22. Wu H., Xie S., Miao J. et al. *Lactobacillus reuteri* maintains intestinal epithelial regeneration and repairs damaged intestinal mucosa. *Gut microbes*. 2020; 11(4): 9971014. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1734423>.
 23. Walter J., Britton R. A., Roos S. Host-microbial symbiosis in the vertebrate gastrointestinal tract and the *Lactobacillus reuteri* paradigm. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 108(1): 4645–4652. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000099107>.

УДК:616.34-008.6:616.3-006.6

doi: 10.33149/vkr.2025.03.10

UA Дисбактеріоз у розвитку та прогресуванні злоякісних пухлин травної системи людини

О. В. Кайряк

Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: мікробіота, дисбактеріоз, рак порожнини рота, рак шлунка, рак кишківника, канцерогенез, еволюція пухлини, імунна система.

Злоякісні пухлини є другою після серцево-судинних захворювань причиною смертності. Існує ряд давно відомих чинників, що впливають на розвиток онкопа-

тології, однак в останні десятиріччя з'явилися роботи, присвячені впливу мікробіому на виникнення та прогресію раку. У цій галузі дуже багато незрозумілого, протиріч, оскільки напрямок тільки починає розвиватися. У представленому огляді ми проаналізуємо вплив мікробіому на виникнення та еволюцію епітеліальних злоякісних пухлин шлунково-кишкового тракту та пов'язані із цим заходи, спрямовані на профілактику. Ілля Ілліч Мечников наполягав на тому, що порушення мікробіоти людини відіграє ключову роль у виникненні захворювань, які не дозволяють досягти біологічної вікової межі виду.

Згідно з результатами Human Microbiome project, симбіонтами людини є близько 2172 видів мікроорганізмів, які належать до 12 філумів. Найбільш поширеними є *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* та *Fusobacteria*.

Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, пробіотики — це мікроорганізми, які при введенні в визначеній адекватній кількості покращують стан здоров'я хазяїна. Ефективний пробіотик має відповідати низці критеріїв. Це спроможність давати явну користь хазяїну, виживати в шлунково-кишковому тракті, мати стійкість до дії соляної кислоти шлунка, неспроможність переносити гени стійкості до антибіотиків.

Porphyromonas gingivalis, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella sp.*, *Alloprevotella sp.*, *Capnocytophaga s*, *Streptococcus anginosus* виявлені в порожнині рота хворих на рак ротової порожнини. Але невідомо, чи є вони ініціаторами зміни мікробіому (драйверними), чи бактеріями-пасажирами. *Alloprevotella*, *Veillonella* мають відношення до розвитку раку шлунка. Найбільш частим мікроорганізмом, вилученим зі злоякісної пухлини кишківника, є *Fusobacterium Nucleatum*. Дисбіоз при колоректальному раку обумовлений зменшенням кількості *L. gallinarum*, *Streptococcus thermophilus* та збільшенням чисельності *Firmicutes* і *Bacteroidetes*, а також зниженням бактеріального різноманіття. Антагоністичними бактеріями є кисломолочна флора, яка корелює з дієтами, багатими на овочі, фрукти, горіхи, бобові та цільнозернові продукти. Механізмом, завдяки якому стримується злоякісне зростання та наступна еволюція пухлин, є зниження рН товстокишкового вмісту. Лактобактерії виробляють молочну, оцтову кислоти. В останнє десятиріччя найбільш популярною як серед дослідників, так і серед населення стала *Lactobacillus reuteri* завдяки своїй здатності підтримувати якість кишкового бар'єру. Лактобактеріям притаманна функція підтримки імунної системи хазяїна, зниження рН вмісту кишківника, рівня запалення. Крім того, виявили, що ці бактерії сприяють більш швидкому відновленню пошкодженого кишкового епітелію завдяки стимулюванню проліферації прекомітованих до кишківника стовбурних клітин. Раніше нами було показано, що у хворих на рак шлунка в ремісії сенсibilізація до нормальної тканини спостерігалася частіше, ніж у пацієнтів з несприятливим прогнозом (38,89 і 6%). Також більш високий рівень сенсibilізації до нормальної слизової оболонки шлунка був показником кращого перебігу захворювання. Тільки в наш час з'ясовано, що головну роль у відновленні нормальної слизової оболонки відіграє *Lactobacillus reuteri*.

EN Dysbiosis in the development and progression of malignant tumours of the human digestive system

O. V. Kayryak

Donetsk National Medical University, Liman, Ukraine

Key words: microbiota, dysbacteriosis, oral cancer, stomach cancer, intestinal cancer, carcinogenesis, tumour evolution, immune system.

Malignant tumors are another cause of human death after heart disease. Along with long-known officials in the last ten years, robots have appeared that are associated with the influx of microbiome on the cause and progression of cancer. There is a lot of stupidity, a lot of friction, so that the direction begins to develop. In this review, we look at the influx of the microbiome into the origin and evolution of epithelial malignant tumors of the intestinal tract and related approaches to prevention. In this gallery Ilya Illich Mechnikov emphasized that the disruption of human microbiota plays a key role in the development of illness, which does not allow the biological age of the species to reach.

According to the World Health Organization, probiotics are microorganisms that, when administered in an adequate amount, improve the health of the owner. An effective probiotic must meet the lowest criteria. This has the potential to bring obvious bark to the owner, to survive in the intestinal tract, resistance to hydrochloric acid in the gut, and inability to transfer genes of resistance to antibiotics.

Porphyromonas gingivalis, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella sp.*, *Alloprevotella sp.*, *Capnocytophaga s*, *Streptococcus anginosus* were found in empty mouth patients for oral cancer. It is not clear whether they are the initiators of microbiome change (drivers) or bacteria — passengers. *Alloprevotella*, *Veillonella* may be present before the development of carcinoma of the stomach.

The most common microorganism isolated from malignant intestinal tumors is *Fusobacterium Nucleatum*. Dysbiosis in colorectal cancer is associated with a decrease in the number of *L. gallinarum*, *Streptococcus thermophilus* and an increase in *Firmicutes* and *Bacteroidetes*, as well as a decrease in bacterial diversity. Antagonistic bacteria are fermented milk flora, which correlates with diets rich in vegetables, fruits, peas, legumes and whole grain products. The mechanism by which the malignant growth and subsequent evolution of puffballs is overcome is a decrease in the pH of the colon.

In the last ten years, *Lactobacillus reuteri* has become the most popular among both its predecessors and the population due to its ability to promote the acidity of the intestinal barrier. *Lactobacilli* have the assigned function of supporting the host's immune system, lowering the pH of the intestines, and changing the level of inflammation. In addition, the authors found that these bacteria are more likely to renew the damaged intestinal epithelium by stimulating the proliferation of pre-committed cells to the intestine. Previously, we showed that in patients with stomach cancer in remission, sensitization to normal tissue occurred more often than in patients with an unfavorable prognosis (38.89% and 6%). Also, a higher level of sensitization to the normal mucous tissue of the pouch was an indicator of a best prognosis. It is now clear that the main role in the recovery of normal mucous tissue is played *Lactobacillus reuteri*.